

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, академик РАМН, профессор, ректор Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный работник культуры РФ, заведующий кафедрой патофизиологии.

E-mail: [office@ssmu.ru](mailto:office@ssmu.ru)

Область научных интересов: патофизиология клеток крови.

**Рязанцева Наталья Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальных основ клинической медицины Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

E-mail: [rnv@ssmu.ru](mailto:rnv@ssmu.ru)

Область научных интересов: молекулярная медицина.

**Старикова Елена Григорьевна**, канд. мед. наук, докторант каф. патофизиологии СибГМУ. E-mail: [to-elen@yandex.ru](mailto:to-elen@yandex.ru).

Область научных интересов: роль газовых транмиттеров в регуляции гомеостаза клеток

**Таширева Любовь Александровна**, аспирант кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

E-mail: [lkleptsova@mail.ru](mailto:lkleptsova@mail.ru)

Область научных интересов: роль газовых транмиттеров в регуляции апоптоза опухолевых клеток.

УДК 616.15-006-091.818:612.23:576.342

## РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГАЗОВЫХ ТРАНСМИТТЕРОВ (ОКСИД АЗОТА, МОНООКСИД УГЛЕРОДА И СУЛЬФИД ВОДОРОДА)

В.В. Новицкий, Н.В.Рязанцева, Е.Г. Старикова, Л.А. Таширева

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск  
E-mail: [to-elen@yandex.ru](mailto:to-elen@yandex.ru)

Дана характеристика нового класса сигнальных молекул – газовых транмиттеров (оксида азота, сульфида водорода и монооксида углерода). Кратко описаны механизмы образования данных молекул, их функции в организме, молекулярные механизмы передачи сигнала с участием газов. На основании данных литературы и результатов собственных исследований сделан вывод о роли газовых мессенджеров в регуляции апоптотического процесса.

### Ключевые слова:

Газотрансмиттеры, оксид азота, сульфид водорода, монооксид углерода, апоптоз.

### Key words:

Gasetransmitters, nitric oxide, hydrogen sulfide, carbon monooxide, apoptosis.

Изучение нового класса сигнальных молекул, названных газотрансмиттерами, началось в 1986 г. с открытия эндотелиального фактора релаксации сосудов. Этим веществом оказался монооксид азота – простая неорганическая молекула (все известные до этого времени гормоны, медиаторы и нейротрансмиттеры были соединениями органической природы). Группа газовых посредников продолжает расширяться и в настоящее время включает, помимо монооксида азота, окись углерода (CO) и сульфид водорода (H<sub>2</sub>S) [1].

Газовые транмиттеры являются простыми молекулами, обладающими липофильными свойствами. Синтез данных соединений в организме происходит с участием ряда изоферментов. Оксид азота в организме животных и человека синтезируется из L-аргинина с помощью цитохром Р-450-подобных гемопотеинов –

NO-синтаз. Молекулы NO-синтаз содержат домены с оксигеназной и редуктазной активностью и при синтезе NO присоединяют молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. По характеру индукции и действию NO-синтазы подразделяются на ряд типов, каждая из которых имеет свои особенности в механизмах действия, локализации и в биологическом значении для организма [2]. Выделяют Ca<sup>2+</sup> –

независимую (индуцибельную, iNOS) NO-синтазу (2 тип) и менее мощные конститутивные (ингредиентные)  $\text{Ca}^{2+}$  – и кальмодулинзависимые NO-синтазы – нейрональная (1 тип, nNOS), эндотелиальная или макрофагальная (3 тип, eNOS) изоформы. Последние два типа (1 и 3) NO-синтаз считаются конституциональными, поскольку экспрессируются постоянно и в условиях физиологической нормы, и при патологии. nNOS является цитозольным белком, а eNOS – мембраносвязанным белком. Экспрессия индуцибельных NOS резко увеличивается под влиянием различных цитокинов [3, 4]. Монооксид углерода продуцируется оксигеназой гема (гемоксигеназой). Известны три изоформы гемоксигеназы (HO-1, HO-2, HO-3).

Данные ферменты расщепляют протогем IX с образованием биливердина – IXa, двухвалентного железа и оксида углерода. Индуцибельный изофермент HO-1 (известен как белок стрессов HSP32) играет важную роль в адаптации клеток и тканей в ответ на действие стрессорных факторов различной природы. HO-1, экспрессируемая в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, контролирует образование CO, необходимого для размножения клеток и роста капилляров. Конститутивная изоформа HO-2, имеющаяся во многих клетках, определяет скорость деградации гема в норме. Максимально она представлена в нейронах гиппокампа и имеет такое же распределение, как и растворимая гуанилатциклаза, что предполагает участие монооксида углерода в передаче информации в ЦНС [5]. HO-3 также является конститутивной изоформой гемоксигеназы. Роль HO-3 в деградации гема *in vivo* четко не определена, так как данный фермент обладает более высокой константой Михаэлиса к протогему IX, чем два других изоэнзима [6]. Единственным субстратом для продукции эндогенного сульфида водорода является L-цистеин. Один из путей катаболизма цистеина связан с конденсацией гомоцистеина и с продукцией сульфида водорода. Катализаторами для данного процесса являются два пиридоксаль-5'-фосфат (витамин B6)-зависимых фермента: цистатионин-β-синтаза и цистатионин-γ-лиаза. Цистатионин-β-синтаза в основном действует в центральной нервной системе, а цистатионин-γ-лиаза – в клетках гладкой мускулатуры сосудистой стенки и в кардиомиоцитах. В печени и в почках работают оба фермента [7].

Одним из уникальных свойств газовых посредников является молекулярный механизм, за счет которого данные вещества передают сигнал. Классические мессенджеры передают сигнал по принципу каскада. Так, гормоны и нейротрансмиттеры воздействуют на G-протеин-связанные рецепторы (GPCRs), вызывая изменения G протеинов, которые затем реагируют с ферментами, генерирующими циклические нуклеотиды или инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3). Циклические нуклеотиды воздействуют на различные протеин киназы, IP3 вызывает высвобождение кальция, что приводит к изменению активности различных внутриклеточных протеинов. Белки и пептиды, действующие через тирозин киназные рецепторы, вызывают различные, но одинаково продолжительные последовательности молекулярных событий. Газотрансмиттеры химически модифицируют внутриклеточные протеины, таким образом изменяя клеточный метаболизм более быстрым способом.

При этом, если в случае оксида азота и монооксида углерода один из главных физиологических эффектов – расслабление сосудистой стенки – обусловлен взаимодействием с гуанилатциклазой, то для сульфида водорода аналогичный эффект достигается за счет изменения активности калиевых АТФ-чувствительных каналов. Показано, что оксид азота влияет на жизнедеятельность клеток за счет связывания с железом гем-содержащих транскрипционных факторов. Схожий механизм был продемонстрирован для монооксида углерода, однако способность данного вещества взаимодействовать с гемом значительно ниже, чем у NO. Подобным образом регулируется активность гуанилатциклазы, ряда митохондриальных белков. Также оксид азота вступает в реакцию нитрозилирования с сульфгидрильными группами цистеина. К белкам, нитрозилированным на базальном уровне, относят метаболические ферменты, ионные каналы, рецепторы нейротрансмиттеров и структурные протеины [8]. Молекулярные механизмы действия сульфида водорода опосредованы реакциями сульфгидрирования (по аналогии с нитрозилированием для NO) [9].

Газотрансмиттеры являются высокотоксичными веществами, однако, несмотря на это свойство, они продуцируются практически всеми клетками организма, что указывает на высокую значимость данных молекул в регуляции жизнедеятельности клеток, тканей и организма в целом. В настоящее время известно, что внутриклеточные газы необходимы для

функционирования практически всех органов и тканей. Важнейшими из физиологических эффектов оксида азота являются поддержание сосудистого тонуса, участие в качестве нейротрансмиттера в неадренергической и нехолинергической синаптической передаче [3]. Монооксид углерода вовлечен в регуляцию тонуса сосудов и ангиогенеза, передачу импульсов в мозге, а также метаболизм ксенобиотиков в печеночной ткани. СО ингибирует провоспалительные сигнальные пути и способствует индукции анти-инфламаторных и антипролиферативных механизмов. Сульфид водорода участвует в индукции потенциала действия в гиппокампе, развитии мозга и регуляции артериального давления [1]. Моделирование различных патологических процессов показало, что сульфид водорода обладает протективными свойствами при артериальной и легочной гипертензии, ишемии/реперфузии миокарда, эректильной дисфункции, колите, травмах мозга. При этом  $H_2S$  усугубляет повреждение тканей при септическом шоке, панкреатите и ишемии сердца [10].

В настоящее время нерешенным остается вопрос участия газов в молекулярных механизмах регуляции апоптоза клеток. В норме апоптоз необходим для поддержания тканевого гомеостаза за счет устранения избыточных и/или функционально неполноценных клеток. Нарушения реализации запрограммированной гибели клеток являются важным патогенетическим фактором развития заболеваний (злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, острые и хронические воспалительные процессы, сахарный диабет и др.), что обуславливает актуальность исследований, посвященных установлению молекулярных механизмов ее дисрегуляции. Известно, что NO ингибирует апоптоз лейкоцитов, нейтрофилов, гепатоцитов, трофобластов и эндотелиальных клеток, но обладает проапоптотическим действием в отношении тимоцитов, клеток поджелудочной железы, миобластов скелетных мышц, корковых нейронов [11, 12]. Данные о влиянии  $H_2S$  на механизмы реализации апоптоза клеток также противоречивы: этот газотрансмиттер может иметь как индуцирующее, так и ингибирующее воздействие на указанный процесс [13, 14].

Монооксид углерода обладает дуалистическим эффектом в отношении апоптотической реакции клеток. Показано как стимулирующее, так и ингибирующее действие СО на апоптоз гладкомышечных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также фибробластов и гепатоцитов [15, 16]. В проведенном нами исследовании было показано, что при воздействии на клетки линии Jurkat донора оксида азота в концентрации 100 мМ в течение 15 мин и в концентрации 100, 500 мкМ и 1 мМ в течение 24 ч число апоптотически измененных клеток увеличивалось. NaHS (донор сульфида водорода) обладал проапоптотическим эффектом в отношении клеток линии Jurkat, проявляющимся после 15 мин инкубации клеток *in vitro* в концентрациях 10 и 100 мМ. Показано, что воздействие на клетки Т-лимфобластной лейкемии донора сульфида водорода в течение 24 ч не приводило к изменениям запрограммированной гибели клеток. Инкубация клеток линии Jurkat с СО-высвобождающей молекулой в конечных концентрациях 50 и 100 мкМ в течение 24 ч сопровождалось увеличением числа апоптотически-измененных клеток (табл. 1). Таким образом, конечный эффект воздействия газов на апоптоз определяется не только типом исследуемых клеток, а также концентрацией и временем воздействия газовых трансммиттеров на клетки.

Цитотоксические свойства газовых трансммиттеров долгое время объяснялись с позиций их разобщающего влияния на функционирование дыхательной цепи митохондрий [17]. Наиболее полно данный процесс изучен на примере оксида азота. Известно, что воздействие высоких концентраций NO приводит к разобщению окислительного фосфорилирования на уровне цитохром оксидазы, увеличению количества супероксид аниона и к синтезу пероксинитрита при взаимодействии оксида азота с супероксидом. Пероксинитрит ингибирует практически все компоненты электронной транспортной цепи, включая комплекс I (NADH дегидрогеназу), комплекс II (сукцинат дегидрогеназу), комплекс III (цитохром с редуктазу) и комплекс V (АТФ синтазу) путем окисления цистеина, нитрозилирования тирозина и повреждения Fe-S центров белков [18]. Также показано, что пероксинитрит приводит к открытию пор пермеабилizационного перехода митохондриальных мембран, состоящих из транслокатора адениловых нуклеотидов (ANT), циклофиллина D (CyC-D) и вольтаж-зависимого анионного канала (VDAC). Пероксинитрит вызывает окисление тиолов в ANT [19].

Влияние газовых трансмиттеров на процесс реализации апоптоза посредством прямого изменения функционирования митохондрий представляет собой быстрый (развивающийся в течение нескольких минут), неподдающийся контролю процесс. Данный факт ставит под сомнение целесообразность дальнейшего изучения газов в качестве модуляторов программированной гибели клеток.

**Таблица 1.** Наличие апоптотических изменений клеток линии Jurkat при вариации доз и времени воздействия на клетки доноров газов оксида азота, сульфида водорода и монооксида углерода

Донор газа	10 мкМ	50 мкМ	100 мкМ	500 мкМ	1 мМ	10 мМ	100 мМ
NO 15 мин	–	–	–	–	–	–	+
NO 24 ч	–	–	+	+	+	Некроз	Некроз
H <sub>2</sub> S 15 мин	–	–	–	–	–	+	+
H <sub>2</sub> S 24 ч	–	–	–	–	–	Некроз	Некроз
CO 15 мин	–	–	–	–	–		
CO 24 ч	–	+	+	Некроз			

«–» – отсутствие апоптотически-измененных клеток; «+» – достоверное увеличение числа апоптотически-измененных клеток по сравнению с интактной культурой.

Однако ряд авторов указывает на то, что под влиянием низких микромолярных концентраций газотрансмиттеров происходит изменение экспрессии генов, контролирующих запуск апоптотической программы клеток [14, 20]. В проведенном нами исследовании с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном времени было показано, что газы изменяют экспрессию белков-регуляторов апоптоза семейства bcl-2. Оксид азота обладал способностью снижать экспрессию антиапоптотического гена bcl-xl и увеличивать данный параметр для проапоптотического гена bax. Сульфид водорода являлся негативным регулятором экспрессии генов bcl-xl, bcl-2, bax и не влиял на экспрессию гена bad. Донор монооксида углерода снижал экспрессию генов bcl-xl и bad (табл. 2).

Влияние оксида азота на экспрессию генов опосредовано его способностью изменять ДНК-связывающую активность цинк-содержащих транскрипционных факторов за счет S-нитрозилирования тиоловых групп цистеина и последующего формирования S-нитротииолов [21]. Путем S-нитрозилирования может регулироваться функция многих тиол-содержащих ферментов, включая транскрипционные факторы NF-κB, AP-1 и CREB [22]. Показано, что NF-κB может быть напрямую заингибирован оксидом азота за счет S-нитрозилирования p50 субъединицы. Данная модификация препятствует связыванию p50 со специфическим сайтом ДНК. Также NO обладает способностью стабилизировать ингибитор NF-κB – IκBα, предотвращая его отщепление от указанного транскрипционного фактора. Оксид азота увеличивает экспрессию IκBα, но не субъединиц NF-κB p65 и p50, что позволяет предполагать наличие специфического механизма регуляции экспрессии IκBα под действием NO. NF-κB может стимулировать экспрессию антиапоптотических генов bcl-XL, x-IAP, cIAP1, cIAP 2 и A20 [23]. Продemonстрированное в нашем исследовании снижение экспрессии гена bcl-xl может являться следствием ингибирования транскрипционной активности NF-κB под влиянием оксида азота. Скрининговый анализ ДНК микрочипов показал, что оксид азота регулирует экспрессию генов различных внутриклеточных сигнальных путей. Среди генов, модулируемых NO, имеется значительная группа, ответственная за специфическую утилизацию p53. Это позволяет предполагать, что оксид азота стабилизирует и активирует p53 и, таким образом, изменяет экспрессию генов, ответственных за апоптоз/пролиферацию [24]. В нашем исследовании была показана позитивная регуляция проапоптотического гена bax, являющегося транскрипционной мишенью p53.

Показано, что сульфид водорода может изменять экспрессию генов также за счет модуляции активности NF-κB. Механизмом положительной регуляции является индукция деградации IκBα, сопровождаемая активацией p65 субъединицы NF-κB. В тоже время негативная регуляция активности NF-κB посредством H<sub>2</sub>S приводит к подавлению экспрессии ряда антиапоптотических генов, в частности bcl-xl. Предполагают, что молекулярный механизм, за счет которого сульфид



водорода изменяет активность внутриклеточных ферментов и транскрипционных факторов связан с сульфидированием цистеиновых групп указанных белков [9].

**Таблица 2.** Уровень экспрессии белков семейства Bcl-2 в клетках линии Jurkat после воздействия на них доноров газов оксида азота, сульфида водорода и монооксида углерода

Клетки	Уровень экспрессии гена bcl-2	Уровень экспрессии гена bcl-xl	Уровень экспрессии гена bad	Уровень экспрессии гена bax
Интактные линии Jurkat	5,84 (5,35...6,12)	9,92 (9,76...13,33)	3,1 (2,47...3,19)	0,91 (0,85...1,35)
После воздействия донора NO	3,78 (3,76...3,8)	1,83 (1,74...1,92)*	3,2 (3,0...3,4)	3,03 (2,16...3,89)*
После воздействия донора H <sub>2</sub> S	2,68 (1,94...3,17)*	1,57 (1,39...1,76)*	3,75 (3,5...3,93)	0,2 (0,16...0,37)*
После воздействия донора CO	2,9 (1,51...4,78)	3,36 (2,92...3,99)*	1,24 (0,75...1,64)*	0,76 (0,41...1,17)

\*Достоверное различие по сравнению с интактными клетками линии Jurkat ( $p < 0,05$ )

Монооксид углерода воздействует на активность ядерных транскрипционных факторов за счет связывания с гемом в активных центрах данных молекул. В настоящее время идентифицирован нейрональный транскрипционный фактор NPAS2, являющийся специфической мишенью действия CO [25]. Одной из мишеней CO-опосредованной регуляции апоптоза является транскрипционный фактор HIF1. Экспрессия последнего увеличивается под влиянием CO, что позволяет предполагать наличие положительной обратной связи CO – HIF-1 – NO1 – CO [26]. Изменение экспрессии генов bcl-xl и bad, продемонстрированное в нашем исследовании позволяет предполагать, что CO изменяет активность транскрипционных факторов NF-κB и p53, влияющих на экспрессию вышеуказанных генов.

Практическим выходом идентификации молекулярных мишеней влияния газовых посредников на процесс реализации апоптоза является направленная коррекция изменений, сопровождающих опухолевую трансформацию клеток. В настоящее время активно разрабатываются терапевтические стратегии, целью которых является понижение экспрессии антиапоптотических молекул (введение антисмысловых нуклеотидов, подходы основанные на явлении РНК-интерференции). Проведенное нами исследование показало, что газовые трансмиттеры модулируют экспрессию генов белков-регуляторов апоптоза семейства bcl-2 в пользу проапоптотических членов. Данное свойство газов может быть использовано при разработке новых патогенетически обоснованных подходов терапии злокачественных новообразований.

*Работа выполнена в рамках Федеральных целевых программ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (ГК № 16.512.11.2087) и «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (ГК № П1311 и ГК 14.740.11.0932).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? // FASEB J. – 2002. – V. 16. – P. 1792–1798.
2. Терещенко С.Н., Затеишиков Д.А., Жиров И.В. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечнососудистой патологии // Кардиология. – 2009. – Т. 4. – С.22–26.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. – 2000. – Т. 4. – С. 3–5.
4. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: Издат. Дом

- «Медпрактика-М», 2004. – 180 с.
5. Zuckerbraun B.S. Therapeutic delivery of carbon monoxide: WO2008/003953 // Expert Opinion on Therapeutic Patents. – 2008. – V. 2. – P. 1321–1325.
  6. Fang J., Sawa T., Akaike T. In vivo antitumor activity of pegylated zinc protoporphyrin: targeted inhibition of heme oxygenase in solid tumor // J Cancer Res. – 2003. – V. 63. – P. 3567–3574.
  7. Резник Н. Л. Третий газ: сульфид водорода как нейротрансмиттер // Химия и жизнь. – 2009. – Т. 10. – С. 24–29.
  8. Hess D.T., Matsumoto A., Kim S.O., Marshall H.E., Stamler J.S. Protein S-nitrosylation: Purview and parameters // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – V. 6. – P. 150–166.
  9. Sen N., Snyder S.H. Protein modifications involved in neurotransmitter and gasotransmitter signaling // Trends Neurosci. – 2010. – V. 33. – P. 493–502.
  10. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) – the third gas of interest for pharmacologists // Pharmacol Rep. – 2007. – V. 59. – P. 4–24.
  11. Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Стариков Ю.В., Бычков В.А., Часовских Н.Ю., Старикова Е.Г., Петина Г.В., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. Регуляторная роль оксида азота в апоптозе нейтрофилов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146. – № 12. – 646–650.
  12. Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., et al. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology // J Biomed Biotechnol. – 2004. – № 4. – P. 227–237.
  13. Adhikari S., Bhatia M. H<sub>2</sub>S induced pancreatic acinar cell apoptosis is mediated via Jnk and p38 MAP // J. Cell. Biol. Med. – 2007. – V. 12. – № 4. – P. 1374–1383.
  14. Baskar R. Hydrogen sulfide-induces DNA damage and change in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells // The FASEB Journal. – 2007. – V. 21. – P. 247–255.
  15. Inguaggiato P., Gonzalez-Michaca L., Croatt A.J., Haggard J.J., Alam J., Nath K.A. Cellular overexpression of heme oxygenase-1 up-regulates p21 and confers resistance to apoptosis // Kidney Int. – 2001. – V. 60. – P. 2181–2191.
  16. Zuckerbraun B.S., Billiar T.R. Carbon monoxide protects against liver failure through nitric oxide-induced heme oxygenase 1 // J. Exp. Med. – 2003. – V. 198. – P. 707–1716.
  17. Kajimura M., Fukuda R., Bateman R.M., Yamamoto T., Suematsu M. Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO and H<sub>2</sub>S Gas Biology // Antioxidants & Redox signaling. – 2010. – V. 13. – P. 57–193.
  18. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease // Physiol. – 2007. – V. 87. – P. 315–424.
  19. Vieira H.L., Belzac A.S., Haouzi D. The adenine nucleotide translocator: a target of nitric oxide, peroxynitrite, 4-hydroxynonenal // Oncogene. – 2001. – V. 20. – P. 4305–4316.
  20. Hongo F., Garban H., Huerta-Yepez S. Inhibition of the transcription factor Yin Yang 1 activity by S-nitrosation // Biochem Biophys Res Commun. – 2005. – V. 336. – P. 692–701.
  21. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Владимиров Ю.А. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 259–292.
  22. Thomas D.D., Ridnour L.A., Isenberg J.S. The Chemical Biology of Nitric Oxide. Implications in Cellular Signaling // Free Radic Biol Med. – 2008. – V. 45. – P. 18–31.
  23. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Часовских Н.Ю., Старикова Е.Г., Кайгородова Е.В., Стариков Ю.В., Филипенко М.Л., Боярских У.А. Участие факторов транскрипции Р53 и NF-κВ в редоксзависимых механизмах нарушения апоптоза мононуклеарных лейкоцитов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – Т. 4. – С. 3–7.
  24. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – V. 3. – P. 276–285.
  25. Dioum E.M., Rutter J., Tuckerman J.R., Gonzalez G., Gilles-Gonzalez M.A., McKnight S.L. NPAS2: A gas-responsive transcription factor // Science. – 2002. – V. 298. – P. 2385–2387.
  26. Wegiel B., Chin B.Y., Otterbein L.E. Inhale to survive, cycle or die? // Cell Cycle. – 2008. – V. 7. – P. 1379–1384.

Поступила 28.11.2011 г.